

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

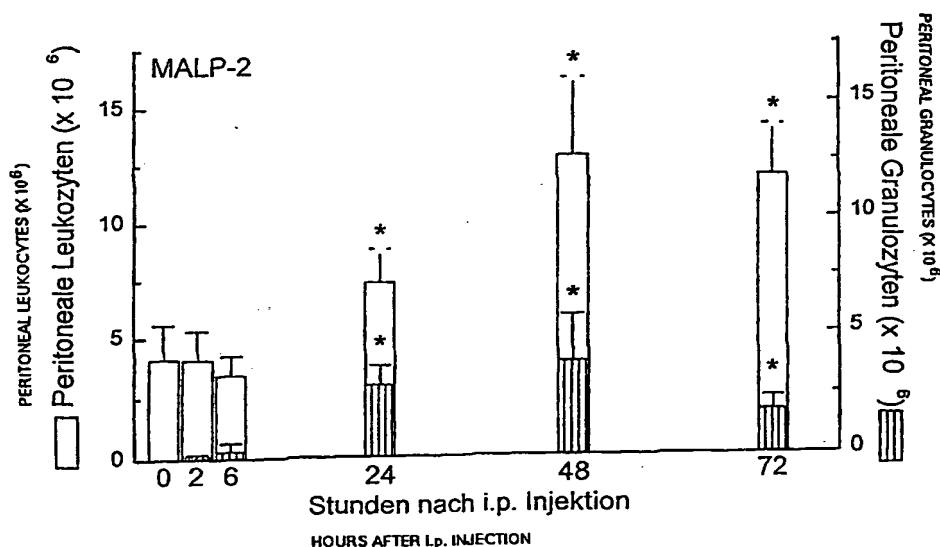


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/59610
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	25. November 1999 (25.11.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03436 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Mai 1999 (19.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 22 820.1 20. Mai 1998 (20.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜHLRADT, Peter [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). DEITERS, Ursula [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.	

(54) Title: USE OF LIPOPEPTIDES OR LIPOPROTEINS FOR WOUND TREATMENT

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON LIPOPEPTIDEN ODER LIPOPROTEINEN ZUR WUNDBEHANDLUNG



(57) Abstract

The invention relates to the use of a lipopeptide or lipoprotein which on the N terminal has a dihydroxypropyl-cysteine group with two possibly long-chain fatty acids linked by an ester-like bond, for the treatment of wounds in humans or animals.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Lipopeptids oder Lipoproteins, das N-terminal eine Dihydroxypropyl-cystein-Gruppe mit zwei esterartig gebundenen, gegebenenfalls langkettigen, Fettsäuren trägt, zur Tier- oder Human-Wundbehandlung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Das Einströmen von Granulozyten in Phase 2 bewirkt die Aufnahme von Debris und Abtöten von infektiösen Erregern, eine Aufgabe, die auch von Makrophagen übernommen wird. Die Makrophagen sind darüberhinaus die Quelle einer Reihe von Mediatoren wie Signalpeptiden, Wachstumsfaktoren und Zytokinen, wie Transforming Growth Factor (TGF β 1), Platelet Derived Growth Factor (PDGF-AA und -BB), Fibroblast Growth Factor (FGF2) und zur Familie der Epidermal Growth Factors (EGF) gehörigem TGF- α . Makrophagen sezernieren auch Interleukin-1 (IL-1), das indirekt in Fibroblasten FGF7 induziert. Alle diese Faktoren sind an unterschiedlichen Stadien der Wundheilung beteiligt bzw. dafür unerlässlich. Ohne Makrophagen als Quelle dafür ist eine Wundheilung stark verzögert bzw. nicht möglich.

Problematik:

Obwohl es möglich ist, einige der oben erwähnten Mediatoren in isolierter Form bei der Wundheilung einzusetzen, ist dies jedoch schwierig, da die meisten dieser Peptide eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten haben. Weitere Schwierigkeiten bestehen darin, daß der natürliche Zeitpunkt des Erscheinens der unterschiedlichen Mediatoren, die optimale Dosierung und die Interaktion dieser Substanzen nicht im Einzelnen bekannt sind, geschweige denn bei Applikation kontrolliert werden können.

Eine Komplikation auch chirurgischer Wunden können Infektionen darstellen, die im allgemeinen zu verzögerter Wundheilung und erhöhter Narbenbildung führen, was besonders bei kosmetischen Operationen problematisch ist. Eine prophylaktische Abdeckung mit Antibiotika ist angesichts der Resistenzprobleme und eventueller allergischer Reaktionen vielerorts nicht mehr üblich. Bei bestimmten Patientengruppen, z. B. Diabetikern oder älteren Patienten, ist die Wundheilung verzögert.

Verwendung von Lipopeptiden oder Lipoproteinen zur Wundbehandlung

Stand der Technik

Man kann 5 Stadien der Wundheilung beschreiben:

1. Blutgerinnung und Freisetzung von Mediatoren aus Thrombozyten (nach einigen Minuten),
2. Einstrom von Leukozyten, d. h. anfangs Granulozyten, später Makrophagen und Lymphozyten (Tag 1-3),
3. Vermehrung diverser Zellen wie Fibroblasten, Endo- und Epithelzellen (Tag 3-7),
4. Wundkontraktion (Tag 7-9) und
5. Umbau des Narbengewebes (bis zu einem Jahr)

BESTÄTIGUNGSKOPIE

Die Erfindung betrifft somit die Verwendung eines Lipopeptids oder Lipoproteins mit der in Patentanspruch 1 definierten allgemeinen Struktur zur Tier- oder Human-Wundbehandlung.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Gemäß einer Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein pharmazeutisches Präparat zur Tier- oder Human-Wundbehandlung gelöst, enthaltend ein oder bestehend aus einem physiologisch verträglichen Lipopeptid oder Lipoprotein, das N-terminal eine Dihydroxypropyl-cystein-Gruppe mit zwei esterartig gebundenen, gegebenenfalls langkettigen, Fettsäuren trägt, die gleich oder verschieden sind.

Beispielsweise ist das Lipopeptid wasserlöslich oder amphoter.

Das Lipopeptid kann z. B. die folgende Struktur haben:

S-[2,3-bispalmitoyloxy-(2RS))-propyl]cysteinyl-GNNDESNISFKEK
(synthetisches, racemisches MALP-2)

oder S-[2,3-bispalmitoyloxy-(2R)-propyl]cysteinyl-GNNDESNISFKEK
(synthetisches R-MALP-2)

Das erfindungsgemäße Präparat kann in Form einer Lösung zur epikutanen Anwendung, einer Injektionslösung, einer Salbe, einer Lotion, einer wäßrigen Suspension oder eines Pflasters vorliegen.

Ferner kann das Lipopeptid in Liposomen eingebaut oder an ein biologisch abbaubares Trägermaterial gekoppelt sein.

Lösung

Mykoplasmen haben natürlicherweise die Eigenschaft, am Infektionsort, z. B. der Lunge, zum Einströmen von Leukozyten zu führen. Wie wir jetzt zeigen konnten, ist diese Eigenschaft mit dem Vorhandensein einer bestimmten Klasse von Lipopeptiden assoziiert, die dadurch charakterisiert ist, daß sie N-terminal eine Dihydroxypropyl-cystein-Gruppe mit zwei esterartig gebundenen, langkettigen Fettsäuren aufweist (Mühlradt et al. in J. Exp. Med., 185 (1997) 1951). Derartige Lipopeptide haben außer der bereits beschriebenen Eigenschaft, Makrophagen in vitro zur Freisetzung von Zytokinen und Prostaglandinen zu stimulieren (1 bis 3), auch die von uns neu gefundene Fähigkeit, in vivo hohe Titer an Chemokinen, wie z.B. MIP-1 α , MIP-2, MCP-1 und KC, zu induzieren.

In Tier- wie Humanmedizin können reine, synthetisch hergestellte Lipopeptide sowie Lipopeptide, die in Lipsomen eingebaut oder an biologisch abbaubare polymere Trägersubstanzen gekoppelt sind, z.B. in Form von Salben, Lotionen oder Injektionslösungen eingesetzt werden. Auf Wunden aufgebracht oder in Wundnähe injiziert sollen derartige Präparate den natürlichen Einstrom von Granulozyten und Makrophagen erhöhen und beschleunigen und somit einer Infektion vorbeugen sowie durch Anregung der Biosynthese an der Wundheilung beteiligter Mediatoren in der natürlichen Reihenfolge und Konzentration die Wundheilung erleichtern und beschleunigen. Die in-vivo-Wirksamkeit derartiger Lipopeptide aus Mykoplasmen ist überraschend und neu, da die Applikation von anderen bakteriellen Lipopeptiden und ihrer synthetischen Analoga im Tierversuch keine Wirkung zeigt (S. Hausschildt et al. in FEMS Immunol. Med. Microbiol., 8 (1994) 77).

Zitat 7. MALP-haltige Liposomen werden wie folgt konstruiert: Die in Chloroform bzw. Chloroform/Methanol (1+1) gelösten Lipide (Phosphatidylglycerin, Phosphatidylserin, Cholesterol, NBD-PE, molares Verhältnis 1,08 : 1 : 0,25 : 0,005) werden mit dem in 2-Propanol/H₂O (1+1) gelösten MALP-2 zusammenpipettiert und mittels Rotationsverdampfer eingeengt. Vollständige Trocknung des Lipidfilms erfolgt über Nacht unter der Sterilbank. Resuspension des getrockneten Lipidfilms in Octylglucosid (100 mM in 0,05 M Tris-gepuffertem NaCl, pH 7), 30 min. bei 37 °C im Wasserbad. Dialyse gegen das 50-fache Volumen NaCl (0,1 M Tris-gepuffert, pH 7) bei Raumtemperatur, 2 x Wechsel des Außendialysats nach jeweils 24 Stunden.

Die erhaltene Liposomensuspension wird insgesamt 3 x mit NaCl gewaschen (Zentrifugation 30 min. bei 47800 g, 4 °C) und im Anschluß daran in NaCl resuspendiert.

Zum Zeitpunkt 0 werden die folgenden Präparate steril und in physiologischer Kochsalzlösung in den Bauchraum der Versuchstiere injiziert. Gruppen von 6 Mäusen werden nach unterschiedlichen Zeiten getötet, der Bauchraum mit 1,2 ml steriler Kochsalzlösung gespült und die Leukozytenzahl und -zusammensetzung in dieser Zellsuspension bestimmt.

Abb. 1 zeigt den Einstrom von Gesamtleukozyten bzw. Granulozyten als Reaktion auf die intraperitoneale Injektion von 9 µg racemischem MALP-2 in NMRI-Mäuse (Gruppen von 6 Tieren).

Abb. 2 zeigt den Einstrom von Gesamtleukozyten bzw. Granulozyten als Reaktion auf die intraperitoneale Injektion von 0.2 mg Liposomen, die 9 µg MALP-2 enthielten, in NMRI-Mäuse (Gruppen von 6 Tieren).

Ferner kann das Lipopeptid oder Lipoprotein synthetisch hergestellt oder aus einem Mykoplasma-Klon isoliert worden sein, insbesondere aus einem Mykoplasma-fermentans-Klon.

Synthetische Lipopeptidpräparate wären kostengünstig herstellbar und würden den natürlichen Ablauf der Wundheilung verstärken, ohne prinzipiell in den komplizierten Regelmechanismus verschiedener Mediatoren der Wundheilung einzugreifen. Darüberhinaus würde eine Infektionsprophylaxe bewirkt, ohne daß Antibiotika oder andere, die Wundheilung z. B. schädigende, Bakteriostatika eingesetzt werden müssten. Solche Lipopeptidpräparate wären auch bei Gesichtswunden einsetzbar, bei denen aus Gründen der Toxizität der üblichen Bakteriostatika bei Gefahr des Kontakts mit Augen oder dem Nasen- und Oralbereich Vorsicht geboten ist. Bei topischer Anwendung ist die Gefahr von systemischen Wirkungen wie Fieber so gut wie ausgeschlossen.

Nachstehend wird die Erfindung durch Abbildungen und Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1:

Als Beispiel der Wirksamkeit von synthetischen Lipopeptiden oder Liposomen, in die derartige Lipopeptide inkorporiert wurden, dient uns das Modell des Einströmens von Granulozyten und Makrophagen in den Peritonealraum der Maus. Es werden NMRI-Auszucht-mäuse als Versuchstiere verwendet, um genetische Besonderheiten auszuschließen.

Das racemische Lipopeptid MALP-2 wurde gemäß Mühlradt et al. in (6) synthetisiert, die Verbindungen R-MALP-2 = S-[2,3-bispalmitoyloxy-(2R)-propyl]cysteinyl-GNNDENISFKEK bzw. S-MALP-2 = S-[2,3-bispalmitoyloxy-(2S)-propyl]cysteinyl-GNNDENISFKEK nach

Tabelle 1. Leukozyten Einstrom als Folge der intraperitonealen Injektion von racemischem MALP-2 nach 72 Std.

Behandlung	Peritonealzellen	Monozyten + Makrophagen	
	(x 10 ⁶)	(x 10 ⁶)	(%)
MALP-2 (9 µg)	11.2 ± 3.1 ^b	5 ± 1.2 ^b	47.4 ± 15.2
Liposom-encapsuliertes MALP-2 (9 µg)	8.5 ± 1.2 ^c	4.9 ± 0.9 ^c	57.6 ± 8.1 ^c
Kontroll Liposomen	6.4 ± 1.9	2.9 ± 1.2	44.5 ± 6.8
NaCl (0.9 %)	5.8 ± 0.5	2.8 ± 0.4	47.9 ± 1.7

Abb. 3 zeigt den Einstrom von Gesamtleukozyten bzw. Granulozyten als Reaktion auf die intraperitoneale Injektion von 0.2 mg Kontroll-Liposomen, die kein MALP-2 enthielten, in NMRI-Mäuse (Gruppen von 6 Tieren).

In der Tabelle 1 sind die wesentlichen Werte, d. h. der nach der Injektion der Präparate erfolgende Anstieg an Granulozyten und der spätere Anstieg an Makrophagen zusammengefaßt. Es ergibt sich eine Zunahme gegenüber unbehandelten Kontrolltieren von Granulozyten um das etwa Fünffzigfache, während die Makrophagen nach 3 Tagen um das Doppelte zugenommen haben.

Misst man 2 Std. nach der Applikation der Mykoplasmen oder Lipopeptidpräparate die chemotaktisch wirksamen Chemokine MIP-1 α , MIP-2, MCP-1 oder KC im Serum der Versuchstiere, so findet man signifikant erhöhte Aktivitäten.

Tabelle 1: Anzahl von Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten nach intraperitonealer Injektion

(2. Seite der Tabelle 1)

Lymphozyten		Granulozyten	
($\times 10^6$)	(%)	($\times 10^6$)	(%)
3.5 ± 1.2	32 ± 11^b	2.6 ± 2.7	20.2 ± 13.2^b
2.9 ± 1	33.4 ± 9^c	0.8 ± 0.2^c	9.7 ± 2.2^c
3.2 ± 0.9	51.8 ± 6.7	0.2 ± 0.08	2.9 ± 1.4
2.8 ± 0.2	48.8 ± 1	0.05 ± 0.03	0.9 ± 0.6

Es wurden Gruppen von 6 Tieren verwendet.

^b Signifikant unterschiedlich ($P < 0.05$) gegenüber Kochsalz behandelten Kontrolltieren
(nach Student's t-test)

^c Signifikant unterschiedlich ($P < 0.05$) gegenüber Tieren, die Kontroll Liposomen erhielten
(nach Student's t-test)

Beispiel 2:

Auch durch Injektion von z. B. 15 µg Endotoxin-Lipopolysaccharid aus *Salmonella typhimurium* kann Einströmen von Leukozyten erreicht werden, jedoch leiden die Versuchstiere unter dieser Behandlung. Dies ist nicht zuletzt auf einen meßbaren Anstieg an Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF) im Serum der Tiere zurückzuführen. Es wurde im Serum der Endotoxin-behandelten Tiere nach 1,5 Std. zwischen 2500 und 40000 pg/ml TNF gemessen (mit Kochsalz behandelte Kontrolltiere < 250 pg/ml). Dagegen wurde nach Anwendung der Mykoplasma-Präparate in dem oben genannten Beispiel 1 kein signifikanter Anstieg an TNF gegenüber Kontrolltieren gemessen.

Beispiel 3: Die Bedeutung des asymmetrischen C-Atoms an C2 der Dihydroxypropylgruppe zeigt die Tabelle 2. Hier wurden wie oben Gruppen von 5 NMRI-Mäusen unterschiedliche Mengen R-MALP-2 = S-[2,3-bispalmitoyloxy-(2R)-propyl]cysteinyl-GNNDENISFKEK bzw. S-MALP-2 = S-[2,3-bispalmitoyloxy-(2S)-propyl]cysteinyl-GNNDENISFKEK intraperitoneal appliziert und nach 3 Tagen die Gesamtzahl sowie Zusammensetzung der Peritonealleukozyten bestimmt. Das R-MALP-2 ist deutlich wirksamer.

Tabelle 2: Leukozyten Einstrom 72 Stunden nach intraperitonealer Injektion von R-MALP-2 bzw. S-MALP-2 (UD3-134)

		PEC	Makrophagen		Lymphozyten	
		(x 10 ⁶)	(x 10 ⁶)	%	(x 10 ⁶)	%
Kontr.	A	5,4	2,9	54	2,2	40,7
	B	6,4	3,8	58,6	2,4	38,1
	C	7,95	4,1	52,6	3,4	43,1
	D	7,5	2,9	38,5	4,4	57,9
	E	5,1	2,7	53,4	2,2	44
	ø	6,5 ± 1,3	3,3 ± 0,6	51,4 ± 7,6	2,9 ± 0,9	44,8 ± 7,7
S-MALP (10 µg)	A	11,1	4,5	40,1	6,3	56,5
	B	4,05	2,1	52,4	1,8	45,2
	C	11,4	6	53	5	44,2
	D	7,65	4	52,6	3,4	44,4
	E	9	4,6	51,3	4,1	45,6
	ø	8,64 ± 3	4,2 ± 1,4	49,9 ± 5,5	4,1 ± 1,7	47,2 ± 5,2
R-MALP (1 µg)	A	9,1	4,5	49,9	4,2	46,3
	B	10,8	4,7	43,8	5,2	48,3
	C	9,35	5,3	56,9	2,6	27,8
	D	13,7	8,4	61,6	4	29,4
	E	7,9	4,6	58,5	2,8	34,9
	ø	10,2 ± 2,2 ^a	5,5 ± 1,7 ^a	54,1 ± 7,2	3,8 ± 1,1	37,3 ± 9,5
R-MALP (5 µg)	A	14,4	6,3	44,1	5,1	35,2
	B	15,2	5,6	37,2	5,4	35,5
	C	17,3	6,1	34,8	10	58,1
	D	13,1	5,4	41,5	2,8	21,5
	E	12,5	6,3	50,7	4,2	33,4
	ø	14,5 ± 1,9 ^{a,b}	5,9 ± 0,4 ^{a,b}	41,7 ± 6,2	5,5 ± 2,7	36,7 ± 13,3

^a Signifikante Abweichungen zu den Kontrolltieren (ohne Injektion);

^b Signifikante Abweichungen zu den mit S-MALP (10 µg) behandelten Tieren

(2. Seite der Tabelle 2)

Neutrophile	
(x 10 ⁵)	%
0	0
0,19	0,3
0,24	0,3
0	0
0	0
0,09 ± 0,1	0,12 ± 0,16
0,56	0,5
0,32	0,8
0,34	0,3
0	0
0,27	0,3
0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,3
0,46	0,5
3	2,8
12	12,8
10,1	7,4
2,8	3,5
14,8 ±	5,4 ± 4,8 ^{a,b}
17,9 ^{a,b}	
25,9	18
41	27
8,1	4,7
45,5	34,7
17,3	13,8
27,6 ±	19,6 ± 11,6 ^{a,b}
15,7 ^{a,b}	

Beispiel 4: Injiziert man 2 µg freies R-MALP oder 2 µg R-MALP in 0,1 mg Liposomen inkorporiert intracutan in die Haut von NMRI-Mäusen, so bildet sich nach 3 Tagen an der Injektionsstelle eine deutliche Ansammlung von Leukozyten (siehe Abb. 4A und 4B), bzw. nach 6 Tagen bilden sich neues Gewebe und Gefäße (Abb. 5). Dies zeigt, daß die Präparate in der Haut wirksam sind und in der Lage sind, die Wundheilung zu fördern.

Referierter Stand der Technik

1. Quentmeier et al. in Infect. Immun., 58 (1990) 1273-1280.
2. Mühlradt & Frisch in Infect. Immun., 62 (1994) 3801-3807.
3. Mühlradt & Schade in Infect. Immun., 59 (1991) 3969-3974.
4. Metzger et al. in Int. J. Pep. Protein Res., 38 (1991) 545-554.
5. Metzger et al. in J. Pept. Sci., 3 (1995) 184-190.
6. Mühlradt et al. in J. Exp. Med., 185 (1997) 1951-1958.
7. Metzger et al. in J. Medicinal Chem., 34 (1991) 1969-1974.

Text zu den Figuren 4A bis 5

Fig. 4A: Zeigt die Infiltration von Leukozyten in die Rückenhaut einer NMRI Maus, 3 Tage nach intrakutaner Injektion von 2 µg R-MALP, das in Liposomen inkorporiert war.

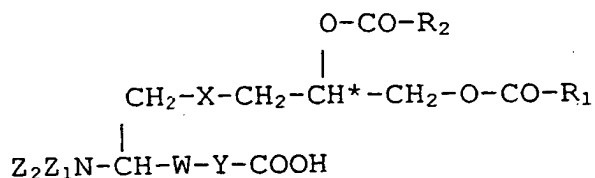
Fig. 4B: Zum Vergleich: Rückenhaut einer unbehandelten Maus.

Fig. 5: Zeigt den Bereich des nach MALP Injektion entstandenen neuen Gewebes mit neuen Gefäßen (Bildmitte).

4. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei in dem C₇₋₂₅-Alkenylrest die Doppelbindung(en) die cis-Konfiguration aufweisen.
5. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Lipopeptid oder Lipoprotein wasserlöslich oder amphoter ist.
6. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Lipopeptid oder Lipoprotein in Form einer Lösung zur epikutanen Anwendung, einer Injektionslösung, einer Salbe, einer Lotion, einer wäßrigen Suspension, eines damit imprägnierten oder beschichteten Pflasters, in Liposomen verkapselt oder an biologisch abbaubare Trägerpolymere gekoppelt vorliegen kann.
7. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei es sich bei den Wunden um Wunden nach Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen, um chronisch infizierte Wunden, Brandwunden, chronische Ulcera oder Ulcus venosum oder Wunden von Patienten handelt, die korpulent oder Diabetiker sind oder einer Strahlen- oder Chemotherapie unterzogen worden sind.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Lipopeptids oder Lipoproteins mit der folgenden allgemeinen Struktur:



in der

R₁ und R₂, die gleich oder voneinander verschieden sein können, für C₇₋₂₅-Alkyl, C₇₋₂₅-Alkenyl oder C₇₋₂₅-Alkynyl,

X für S, O oder CH₂,

Z₁ und Z₂, die gleich oder voneinander verschieden sein können, für H oder Methyl,

W für CO oder S(O)_n (mit n = 1 oder 2) und

Y für eine aus 1 bis 10 Aminosäureresten bestehende physiologisch verträgliche Aminosäuresequenz stehen und das mit * markierte asymmetrische Kohlenstoffatom die absolute R-Konfiguration hat, wenn X = S (Schwefel) ist, zur Tier- oder Human-Wundbehandlung.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Aminosäuresequenz, vom N-terminalen zum C-terminalen Ende GNNDESNISFKEK lautet, wobei einzelne Aminosäuren fehlen oder ausgetauscht sein können
3. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das C₇₋₂₅-Alkyl, C₇₋₂₅-Alkenyl oder C₇₋₂₅-Alkynyl C₁₅-Alkyl, C₁₅-Alkenyl oder C₁₅-Alkynyl ist.

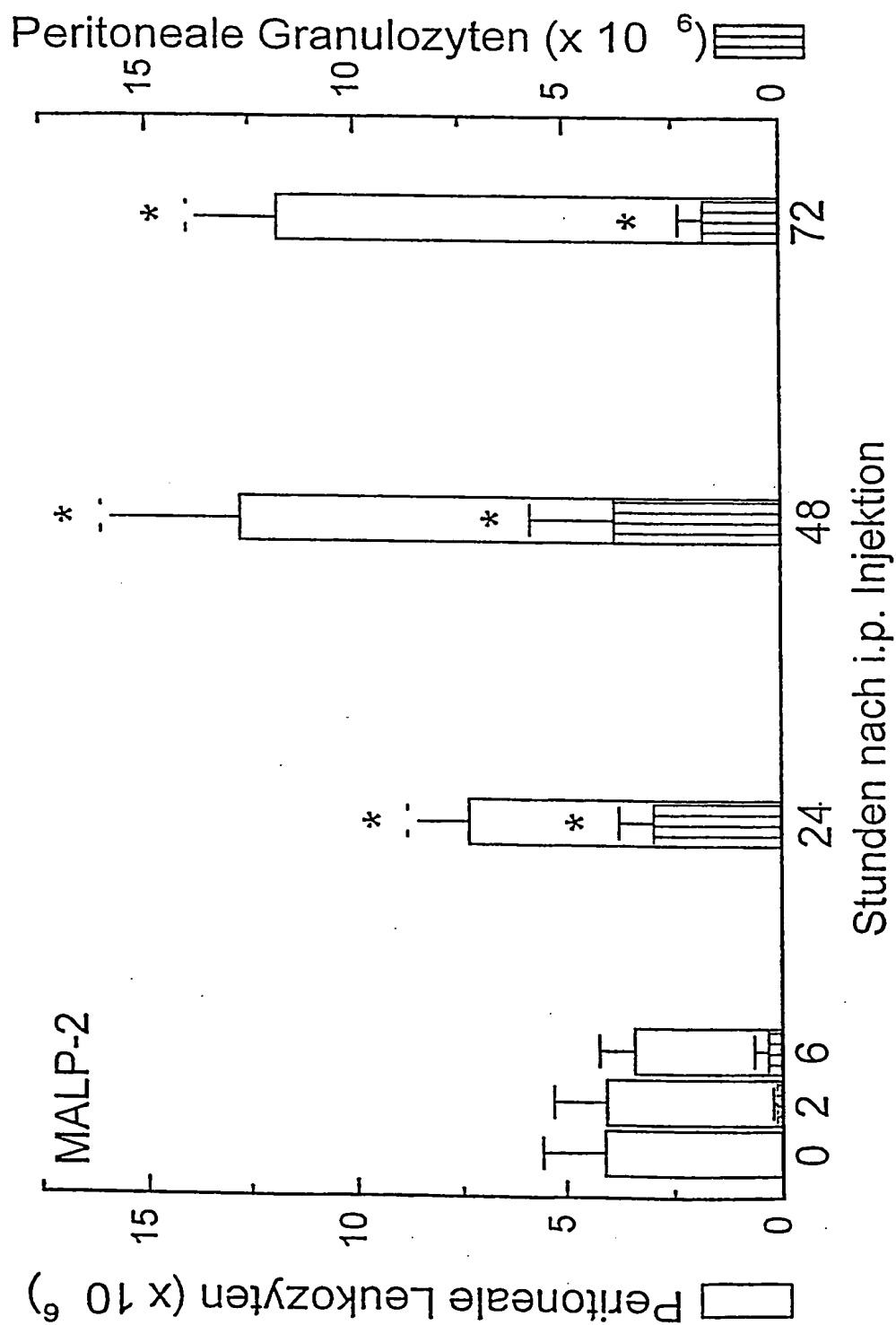


FIG. 1

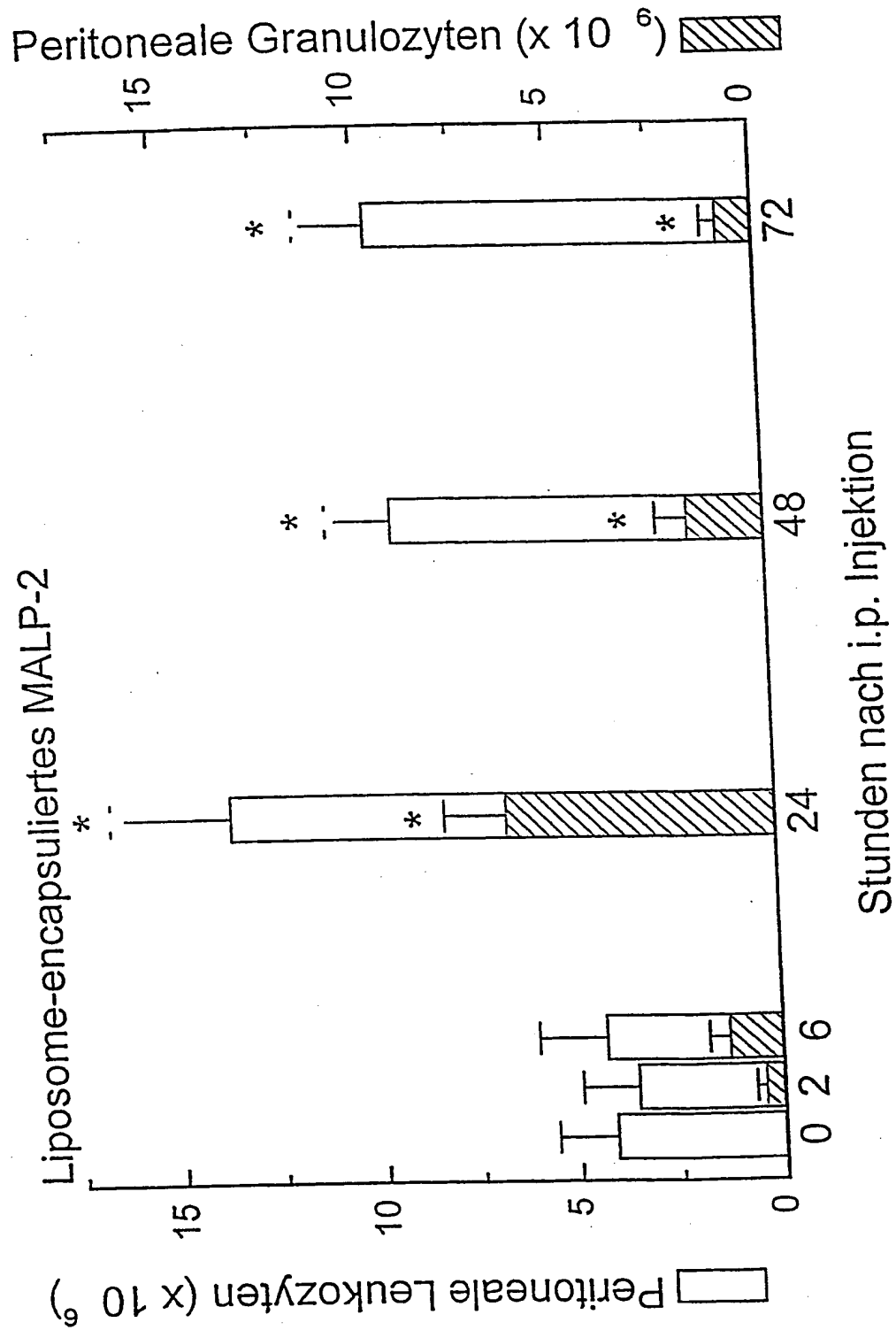


FIG. 2

3/9

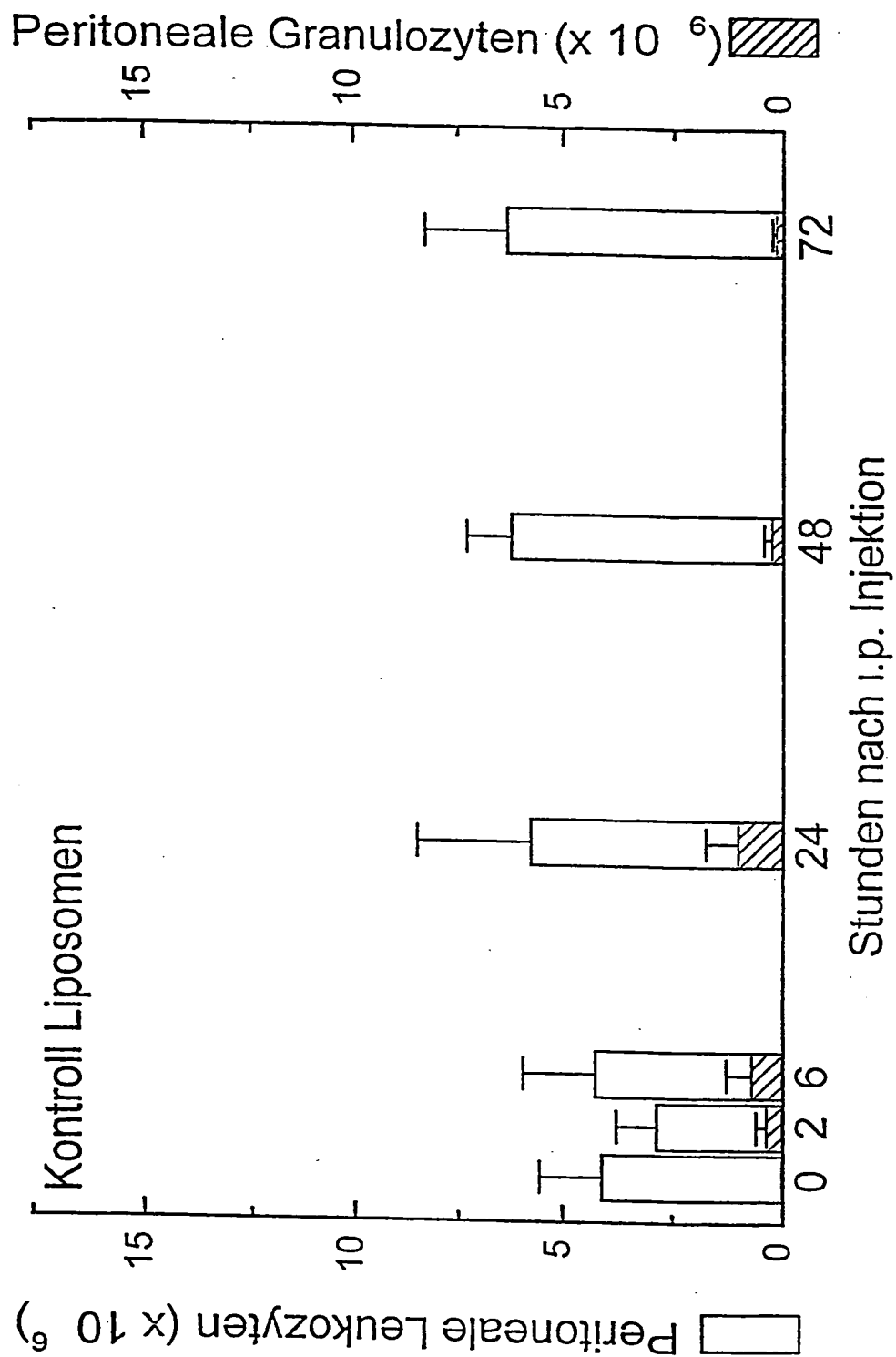


FIG. 3



FIG. 4A (1)

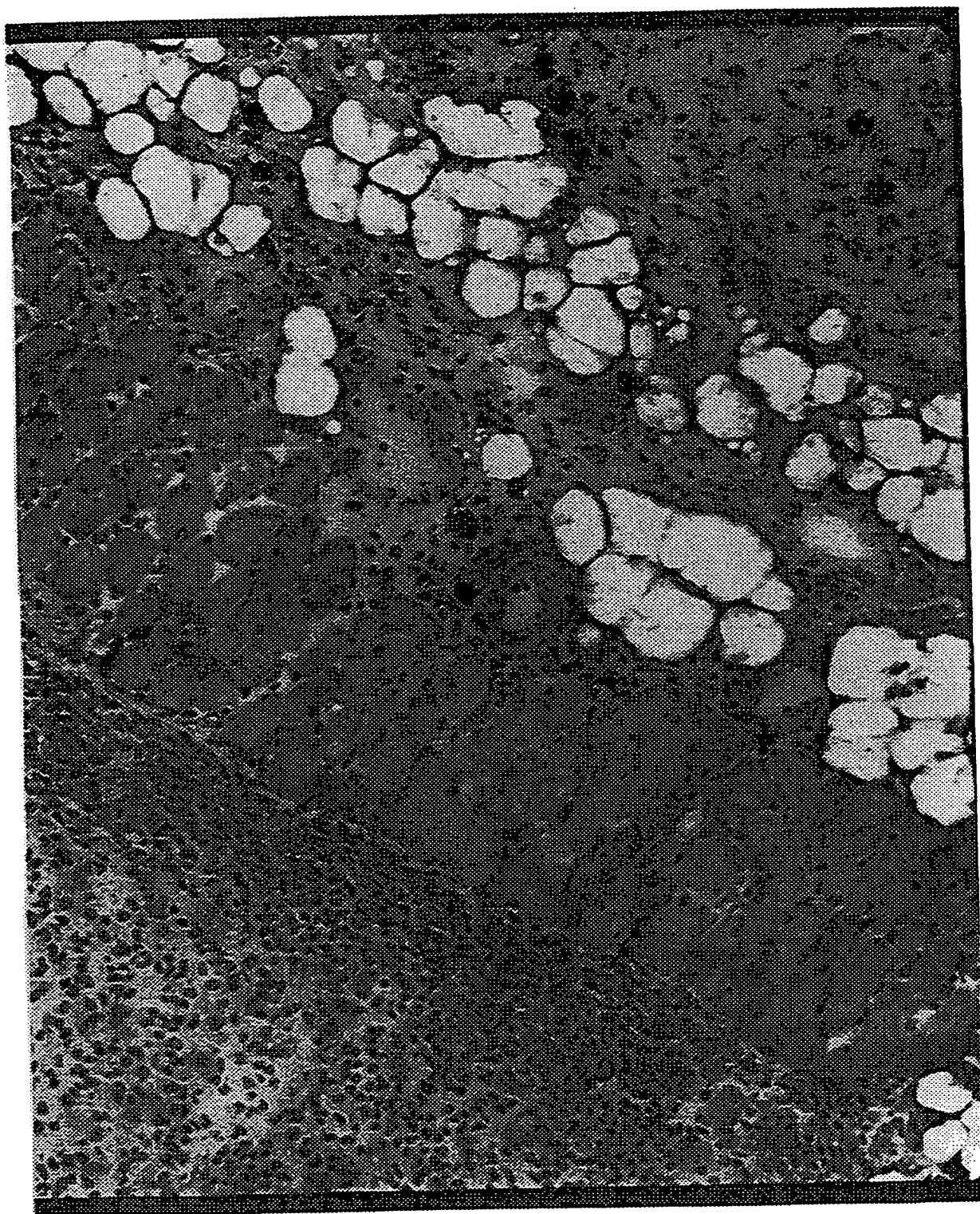


FIG. 4A (2)

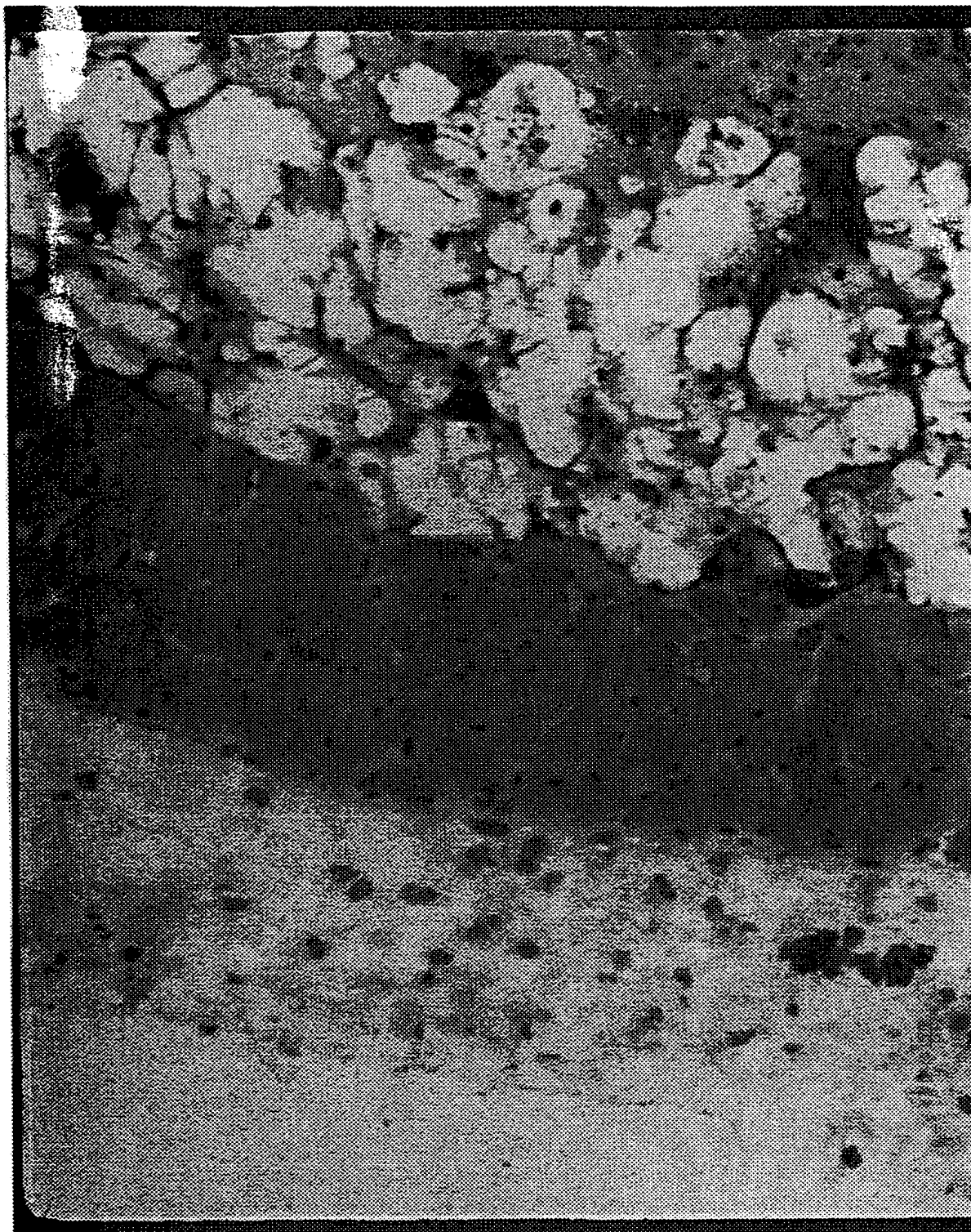


FIG. 4B (1)

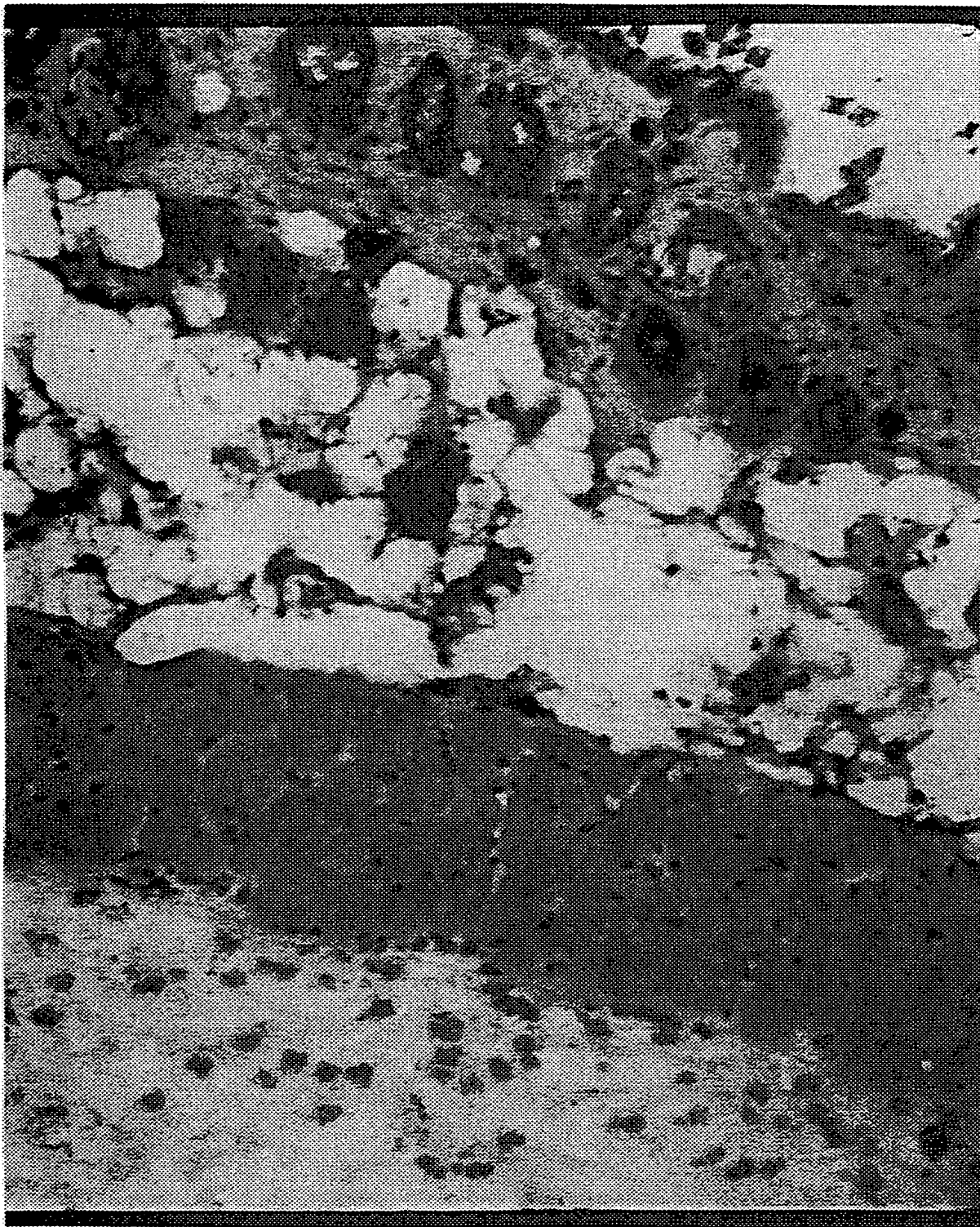


FIG. 4B (2)

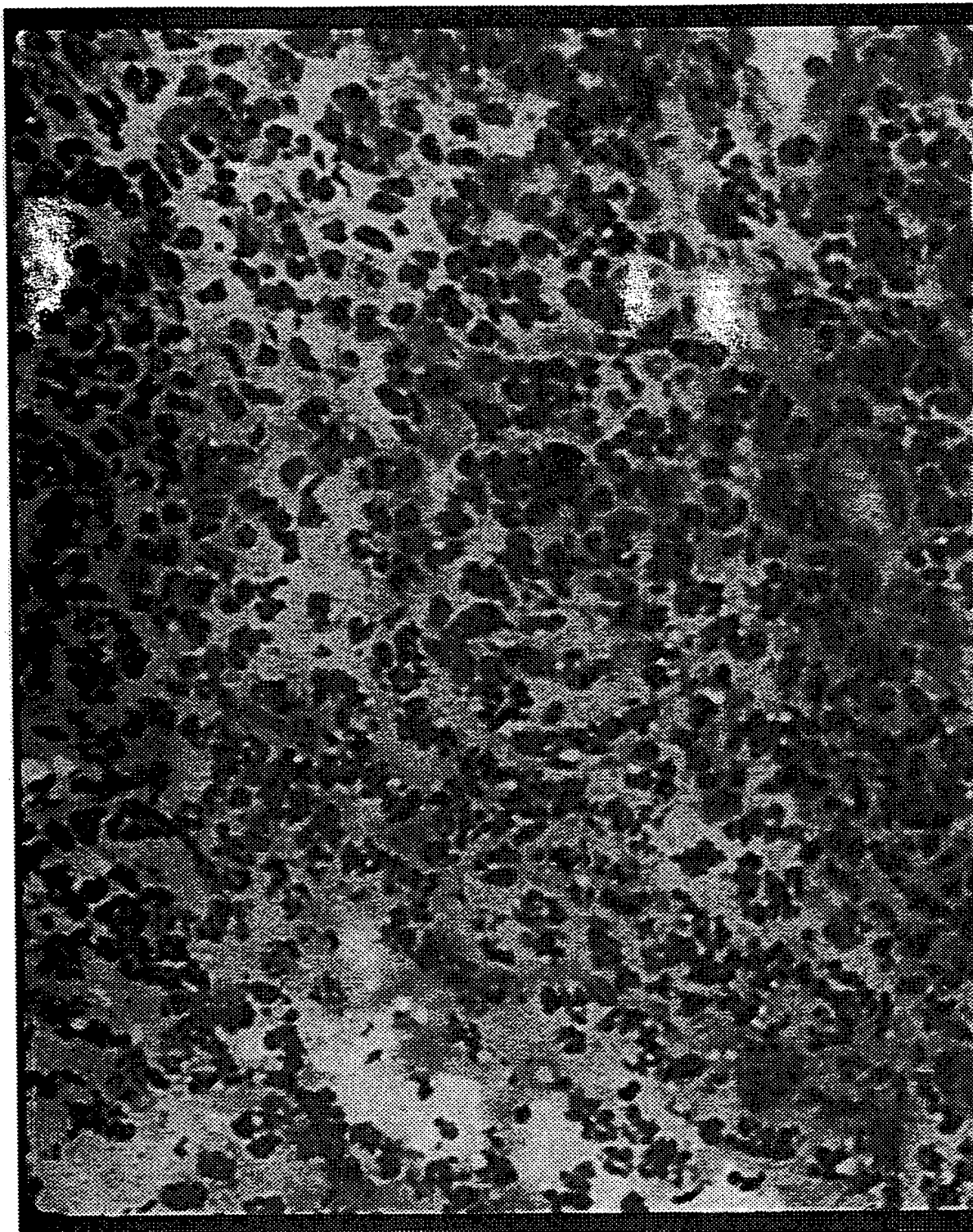


FIG. 5 (1)

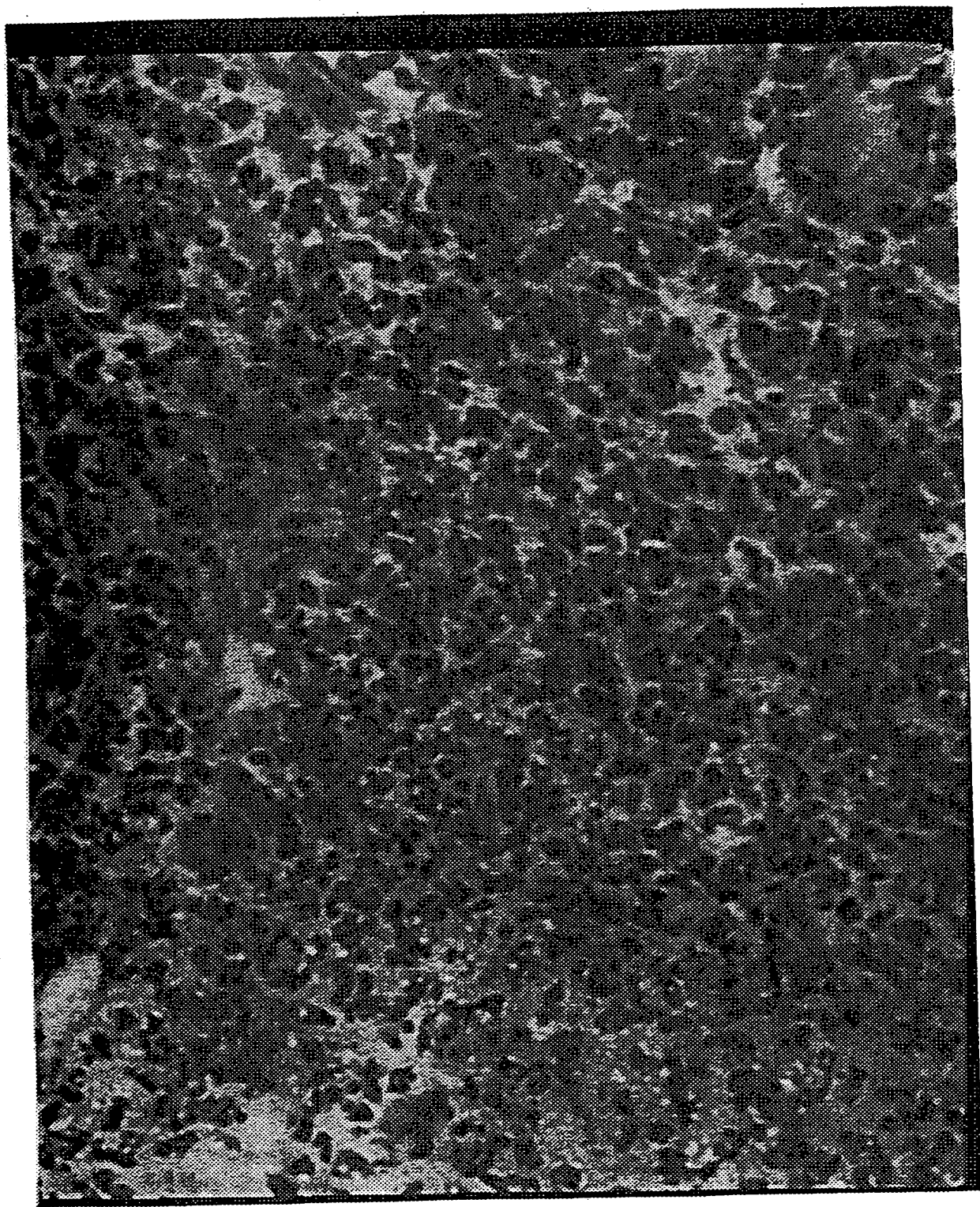


FIG. 5 (2)

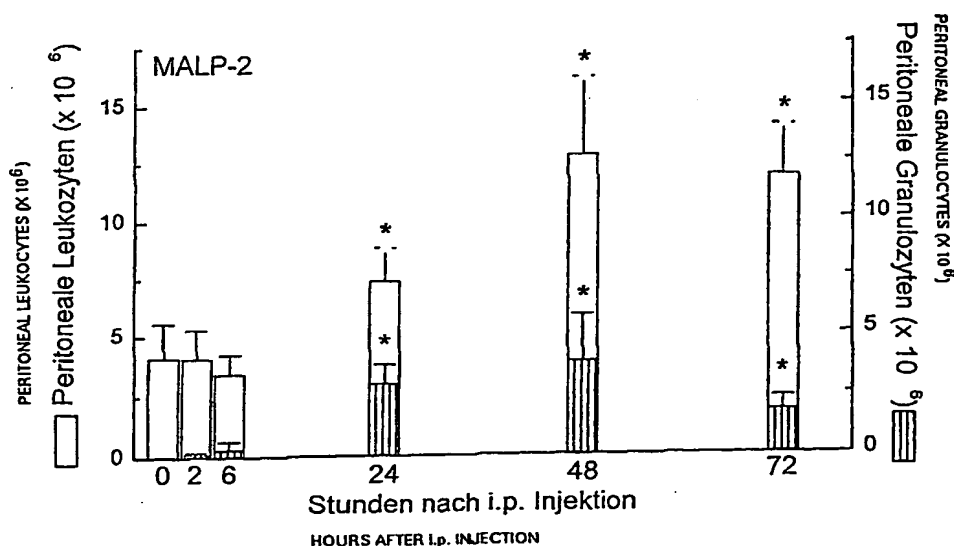
THIS PAGE BLANK (USPTO)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: A61K 38/03, 38/10, 9/00 // A61K 35/74, 9/127	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/59610 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)
--	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03436 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Mai 1999 (19.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 22 820.1 20. Mai 1998 (20.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBF) [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜHLRADT, Peter [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). DEITERS, Ursula [DE/DE]; Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). (74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 20. Januar 2000 (20.01.00)
---	--

(54) Title: USE OF LIPOPEPTIDES OR LIPOPROTEINS FOR WOUND TREATMENT

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON LIPOPEPTIDEN ODER LIPOPROTEINEN ZUR WUNDBEHANDLUNG



(57) Abstract

The invention relates to the use of a lipopeptide or lipoprotein which on the N terminal has a dihydroxypropyl-cysteine group with two possibly long-chain fatty acids linked by an ester-like bond, for the treatment of wounds in humans or animals.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Lipopeptids oder Lipoproteins, das N-terminal eine Dihydroxypropyl-cystein-Gruppe mit zwei esterartig gebundenen, gegebenenfalls langkettigen, Fettsäuren trägt, zur Tier- oder Human-Wundbehandlung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern 1al Application No

PCT/EP 99/03436

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K38/03 A61K38/10 A61K9/00 //A61K35/74,A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>P.F. MÜHLRADT ET AL.: "ISOLATION, STRUCTURE ELUCIDATION, AND SYNTHESIS OF A MACROPHAGE STIMULATORY LIPOPEPTIDE FROM MYCOPLASMA FERMENTANS ACTING AT PICOMOLAR CONCENTRATION."</p> <p>JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, vol. 185, no. 11, 2 June 1997 (1997-06-02), pages 1951-1958, XP002123770</p> <p>NEW YORK, N.Y., US</p> <p>cited in the application</p> <p>page 1952, left-hand column, line 4 - line 16</p> <p>page 1954, right-hand column, paragraph 2</p> <p>-page 1955, left-hand column, paragraph 1</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 1999

Date of mailing of the international search report

08/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ryckebosch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: nal Application No

PCT/EP 99/03436

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>P.F. MÜHLRADT ET AL.: "MDHM, A MACROPHAGE-STIMULATORY PRODUCT OF MYCOPLASMA FERMENTANS, LEADS TO IN VITRO INTERLEUKIN-1 (IL-1), IL-6, TUMOR NECROSIS FACTOR, AND PROSTAGLANDIN PRODUCTION AND IS PYROGENIC IN RABBITS" INFECTION AND IMMUNITY, vol. 59, no. 11, November 1991 (1991-11), pages 3969-3974, XP002123771 WASHINGTON, US cited in the application page 3973, left-hand column</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
Y	<p>W0 89 05653 A (IMMUNEX CORPORATION) 29 June 1989 (1989-06-29) page 3, line 30, paragraph 5 -page 4, line 21; claims page 5, line 33 -page 6, line 9</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
A	<p>L.A. DIPIETRO: "MIP-1 ALPHA AS A CRITICAL MACROPHAGE CHEMOATTRACTANT IN MURINE WOUND REPAIR." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 101, no. 8, April 1998 (1998-04), pages 1693-1698, XP002123772 NEW YORK, N.Y., US page 1697</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/03436

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although claims Nos 1-7 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter: nal Application No

PCT/EP 99/03436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8905653 A	29-06-1989	AT 92766 T	15-08-1993
		AU 630341 B	29-10-1992
		AU 2926589 A	19-07-1989
		DE 3883252 A	16-09-1993
		DE 3883252 T	25-11-1993
		EP 0393140 A	24-10-1990
		JP 3502922 T	04-07-1991
		US 5202118 A	13-04-1993
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03436

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K38/03 A61K38/10 A61K9/00 //A61K35/74, A61K9/127

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>P.F. MÜHLRADT ET AL.: "ISOLATION, STRUCTURE ELUCIDATION, AND SYNTHESIS OF A MACROPHAGE STIMULATORY LIPOPEPTIDE FROM MYCOPLASMA FERMENTANS ACTING AT PICOMOLAR CONCENTRATION."</p> <p>JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 185, Nr. 11, 2. Juni 1997 (1997-06-02), Seiten 1951-1958, XP002123770</p> <p>NEW YORK, N.Y., US</p> <p>in der Anmeldung erwähnt</p> <p>Seite 1952, linke Spalte, Zeile 4 - Zeile 16</p> <p>Seite 1954, rechte Spalte, Absatz 2 -Seite 1955, linke Spalte, Absatz 1</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. November 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ryckebosch, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>P.F. MÜHLRADT ET AL.: "MDHM, A MACROPHAGE-STIMULATORY PRODUCT OF MYCOPLASMA FERMENTANS, LEADS TO IN VITRO INTERLEUKIN-1 (IL-1), IL-6, TUMOR NECROSIS FACTOR, AND PROSTAGLANDIN PRODUCTION AND IS PYROGENIC IN RABBITS" INFECTION AND IMMUNITY, Bd. 59, Nr. 11, November 1991 (1991-11), Seiten 3969-3974, XP002123771 WASHINGTON, US in der Anmeldung erwähnt Seite 3973, linke Spalte</p> <p>---</p>	1-7
Y	<p>WO 89 05653 A (IMMUNEX CORPORATION) 29. Juni 1989 (1989-06-29) Seite 3, Zeile 30, Absatz 5 -Seite 4, Zeile 21; Ansprüche Seite 5, Zeile 33 -Seite 6, Zeile 9</p> <p>---</p>	1-7
A	<p>L.A. DIPIETRO: "MIP-1 ALPHA AS A CRITICAL MACROPHAGE CHEMOATTRACTANT IN MURINE WOUND REPAIR." THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, Bd. 101, Nr. 8, April 1998 (1998-04), Seiten 1693-1698, XP002123772 NEW YORK, N.Y., US Seite 1697</p> <p>-----</p>	1-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03436

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1-7 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03436

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8905653 A	29-06-1989	AT 92766 T	15-08-1993
		AU 630341 B	29-10-1992
		AU 2926589 A	19-07-1989
		DE 3883252 A	16-09-1993
		DE 3883252 T	25-11-1993
		EP 0393140 A	24-10-1990
		JP 3502922 T	04-07-1991
		US 5202118 A	13-04-1993

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)